Münster i/W. 1934. No 69 Med Diss.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster / Westfalen
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

Ueber den Einfluß von Narcein, Paramorfan und Dilaudid auf die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde einer
Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster / Westf.

vorgelegt von

Anton Natrup
Zahnarzt
aus Münster i. W.

1933

Druck: Heinrich Buschmann, Münster i. W., Drubbel 17-18

Dekan: Prof. Dr. P. Esch
Referent: Dr. med. et phil. W. Haarmann
Korreferent: Prof. Dr. H. Freund

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

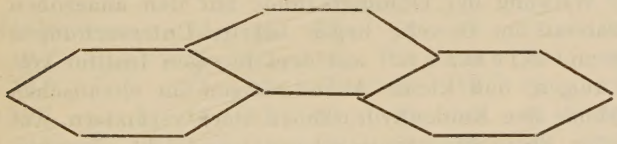
Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547410_0148

Ueber den Einfluß von Narcein, Paramorfan und Dilaudid auf die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe.

Im Opium sind eine ganze Reihe von Alkaloiden enthalten. Die Hauptbase des Opiums (3—23 %) ist das Morphin. Es ist das erste aus dem Pflanzenreich hergestellte Alkaloid. Seine Entdeckung durch den Apotheker Sertürner stammt aus dem Jahre 1806 und war von ungeheuerer Bedeutung für die Pharmakologie und die Entwicklung der organischen Chemie. Die Zusammensetzung entspricht der Formel $C_{17}H_{17}NO(OH)_2$. Das Morphin leitet sich vom Phenanthren ab.



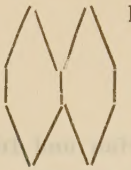
Phenanthren

Die drei Sauerstoffatome des Morphins besitzen verschiedene Funktionen. Das erste Sauerstoffatom gehört einem Phenolhydroxyl — C. OH an, das zweite Sauerstoffatom einer Alkoholgruppe — CHOH an. Das dritte Sauerstoffatom verhält sich indifferent und ist wie in den Aethern C-O-C zweifach mit Kohlenstoff verbunden. Das Phenolhydroxyl verleiht dem Morphin saueren Charakter. Der Wasserstoff dieses Hydroxyls ist durch Alkyle ersetzbar.

Durch Ersatz des Wasserstoffatoms der Phenolhydroxylgruppe durch Methyl entsteht das Codein. Das Codein ist also der Methylester des Morphins $C_{17}H_{17}NO.(OH)(OCH_3)$. Das Codein ist im Opium in geringerer Menge als das Morphin enthalten. (0,3—2 %). Die Hauptmenge wird synthetisch aus Morphin dargestellt. Das dritte Alkaloid des Opiums aus der Phenanthrengruppe ist das Thebain, das im Opium in Mengen von 0,2—1 % vorkommt. Das Thebain enthält zwei an Sauerstoff gebundene Methylgruppen $C_{17}H_{17}NO(OCH_3)_2$.

Läßt man auf das Morphin wasserentziehende Mittel einwirken, so entsteht das Apomorphin mit ganz anderen pharmakologischen Eigenschaften wie das Morphin $C_{17}H_{19}NO_3 = H_2O + C_{17}H_{17}NO_2$. Es wirkt nicht mehr schmerzlindernd, sondern ist ein energisches Brechmittel.

Im Gegensatz zum Morphin, Codein und Thebain sind die folgenden Opiumalkaloide Papaverin, Narcotin und Nacein keine Phenanthrenabkömmlinge, sondern leiten sich vom Isochinolin her.



Isochinolin.

Das Papaverin $C_{20}H_{21}NO_4$ findet sich im Opium in geringer Menge 0,8—1 %, das Narcotin $C_{22}H_{23}NO_7$ in Mengen von 0,7 bis 9 %. Morphin und Narcotin sind also die beiden Hauptalkaloide des Opiums.

Das Narcein $C_{22}H_{27}NO_8$ steht in nahen Beziehungen zum Narcotin, und findet sich in kleiner Menge (0,1 %) im Opium. Es ist kein direkter Abkömmling des Isochinolins, da bei ihm der Isochinolinkern am Stickstoffatom aufgespalten ist.

Ueber die Wirkung der Opiumalkaloide auf den anaeroben Kohlenhydratabbau im Gewebe liegen bereits Untersuchungen von Bähr[1]) und Niemann[2]) aus dem hiesigen Institut vor. Sie konnten zeigen, daß kleine Abänderungen im chemischen Bau der Alkaloide den Kohlenhydratabbau stark verändern. Auf Einzelheiten der Versuchsergebnisse kann hier nicht eingegangen werden. Die Frage nach der chemischen Struktur und der Wirkung der Opiumalkaloide wurde des weiteren an den Dehydrierungsvorgängen im Gewebe untersucht. So prüfte Osenberg[3]) den Einfluß von Morphin und Codein, Lenzen[4]) von Thebain, Narcotin und Paracodin, Pennekamp[5]) von Apomorphin und Papaverin.

In der folgenden Arbeit soll der Einfluß von Narcein und zwei synthetischen Morphinersatzmitteln Paramorfan und Dilaudid auf den Ablauf einiger wichtiger Dehydrierungsvorgänge im Gewebe mit der Thunberg'schen Methylenblaumethode untersucht werden. Die Konzentration der Alkaloide in den Versuchsansätzen ist in den Tabellen angegeben.

Paramorfan ist ein hydriertes Morphin-Dihydromorphinhydrochlorid $C_{17}H_{21}NO_3 \cdot HCl$.

Das Dilaudid $C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl$ ist gleichfalls ein hydriertes Morphin wie das Paramorfan. Es enthält jedoch statt der Alkoholgruppe (— HCOH), die Ketogruppe, (— CO). Das Morphin-

[1]) E. Bähr: Inaugural-Dissertation Münster 1933.
[2]) Niemann: Inaugural-Dissertation Münster 1933.
[3]) Osenberg: Inaugural-Dissertation Münster 1933.
[4]) Lenzen: Inaugural-Dissertation Münster 1933.
[5]) Pennekamp: Inaugural-Dissertation Münster 1933.

molekül ist im Dilaudid mithin z. T. reduziert und z. T. oxydiert. Das von Lenzen untersuchte Paracodin entspricht dem Paramorfan und ist das sauere weinsaure Salz des Dihydrocodeins $C_{17} H_{19} NO_2 (O CH_3)$. $C_4 H_6 O_6$. H_2O.

Damit der vorliegenden Arbeit die Untersuchung über die Wirkung der Opiumalkaloide und einiger synthetischer Morphinabkömmlinge zum Abschluß gekommen sind, sollen am Schluß der Arbeit die einzelnen Alkaloide im Zusammenhang besprochen werden.

Versuchsserie I.

Tabelle 1a gibt die Entfärbungszeiten in Minuten wieder, die mit frischem Skelettmuskel vom Frosch unter Einwirkung der Alkaloide erhalten wurden. In Tabelle 1b sind die Entfärbungszeiten auf dem Kontrollversuch = 100 bezogen, um die

Tabelle 1a (ohne Zusatz)
Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Paramorfan			Dilaudid			Narcein			
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	4
Kontrollvers.	13	12	17	18	14	17	40	37	33	38
1.10^{-10}	15	12	18	23	19	20	40	41	29	—
1.10^{-9}	15	13	17	23	19	19	37	40	30	30
1.10^{-8}	17	13	20	23	18	19	38	42	33	30
1.10^{-7}	19	14	20	24	19	20	39	41	33	37
1.10^{-6}	20	17	21	24	22	20	44	41	33	36
1.10^{-5}	20	17	21	26	21	24	45	42	34	38
1.10^{-4}	22	18	22	—	22	23	47	42	34	37
1.10^{-3}	22	18	24	26	23	23	—	—	—	—
Organ:	Muskel									
Versuchstier:	Frosch									

Tabelle 1 b (ohne Zusatz)
Entfärbungszeiten: % vom Kontrollversuch.

Konzentration	Paramorfan				Dilaudid				Narcein				
	1	2	3	Mittel	1	2	3	Mittel	1	2	3	4	Mitt.
Kontr.-Vers.	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1.10^{-10}	115	100	106	107	128	135	117	127	100	111	88	—	99
1.10^{-9}	115	108	100	108	128	135	112	125	93	108	91	79	93
1.10^{-8}	131	108	118	119	128	128	112	123	95	113	100	79	97
1.10^{-7}	146	116	118	127	133	135	117	128	98	111	100	97	101
1.10^{-6}	154	142	123	140	133	157	117	136	110	111	100	95	104
1.10^{-5}	154	142	123	141	144	150	141	145	113	113	103	100	107
1.10^{-4}	169	150	129	149	—	157	135	145	117	113	103	97	108
1.10^{-3}	169	150	141	153	144	164	135	148	—	—	—	—	—
Organ:	Muskel												
Versuchstier:	Frosch												

Entfärbungszeiten leicht miteinander vergleichen zu können. Der durch die Gewebsdehydrasen aktivierte Wasserstoff, der im Gewebe präformierten Nährstoffe, wird vom Methylenblau unter Entfärbung aufgenommen. Die Nährstoffe des Gewebes sind die Wasserstoffdonatoren für den Wasserstoffakzeptor Methylenblau.

Wie aus den Tabellen hervorgeht, setzen das Paramorfan und Dilaudid das Dehydrierungsvermögen des Gewebes mit ansteigender Konzentration zunehmend herab. Der hemmende Einfluß der beiden Phenanthrenabkömmlinge ist bereits in der stärksten von uns verwandten Konzentration von 1.10^{-10} deutlich nachweisbar und in höheren Konzentrationen sehr stark ausgeprägt. Das Narcein als Isochinolinabkömmling verhält sich prinzipiell anders. Es regt in starken Verdünnungen die Tätigkeit der Dehydrasen an und führt über einen Indifferenzpunkt bei mittleren Konzentrationen in höheren Gaben zu einer Verschlechterung der Dehydrierungsvorgänge mäßigen Grades. Die Narceinwirkung ist ein Beispiel für die Umkehrung von kleinen und großen Gaben im Sinne der Arndt-Schultz'schen Regel.

Versuchsserie II.

Um welche Nährstoffe es sich handelt, deren Abbau im Gewebe unter die Giftwirkung kommt, darüber erhalten wir erst Anhaltspunkte, wenn wir die Dehydrierung bestimmter Verbindungen untersuchen. Man geht dabei in der Weise vor, daß man die Stoffe den Versuchen zuletzt. Durch die Konzentrationserhöhung wird ihr Abbau hervorgekehrt. Die folgenden Versuche erhielten einen Zusatz von Natrium-Laktat.

Wie aus der Tabelle 2 hervorgeht, hat der Laktatzusatz den Reaktionsablauf den Versuchen der Tabelle 1 ohne Laktatzusatz gegenüber stark abgeändert. Das tritt besonders deutlich beim Paramorfan in Erscheinung. Während die Dehydrierung der im Gewebe präformierten Nährstoffe mit der Konzentration stark abnimmt, ist die Dehydrierung der Milchsäure dem Paramorfan gegenüber vollkommen unempfindlich. Man sieht daraus, daß durch den Laktatzusatz die Dehydrierung der Gewebsdonatoren vollkommen zurückgedrängt ist und lediglich die Dehydrierung der Milchsäure zur Beobachtung kommt.

Die Dilaudidwirkung entspricht annähernd den Versuchen ohne Laktatzusatz, desgleichen die Narceinwirkung. Beim Narcein beobachten wir eine leichte Steigerung des Milchsäureabbaus in starken Verdünnungen. In höheren Konzentrationen dagegen eine Hemmung, die stärker ist, als in den Versuchen ohne Zusatz von Milchsäure.

Tabelle 2a (Laktatzusatz).
Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Paramorfan			Dilaudid			Narcein		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Kontrollversuch	14	14	15	17	15	16	55	43	35
1.10^{-10}	14	14	17	22	17	17	53	40	33
1.10^{-9}	13	14	16	22	19	17	53	39	34
1.10^{-8}	15	14	16	20	18	18	56	47	33
1.10^{-7}	13	15	17	21	17	16	56	47	37
1.10^{-6}	15	13	17	23	19	20	56	55	45
1.10^{-5}	16	15	16	25	20	19	57	59	43
1.10^{-4}	14	16	16	25	20	20	60	63	50
1.10^{-3}	16	14	15	24	20	19	—	—	—
Organ:	Muskel								
Versuchstier:	Frosch								

Tabelle 2 b (Laktatzusatz)
Entfärbungszeiten: % vom Kontrollversuch.

Konzentration	Paramorfan				Dilaudid				Narcein			
	1	2	3	Mittel	1	2	3	Mittel	1	2	3	Mittel
Kontrollversuch	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1.10^{-10}	100	100	113	104	129	113	106	116	96	93	94	94
1.10^{-9}	93	100	106	100	129	127	106	121	96	91	97	95
1.10^{-8}	107	100	106	104	118	120	113	117	101	109	94	101
1.10^{-7}	93	107	113	104	123	113	100	112	101	109	106	105
1.10^{-6}	107	93	113	104	135	127	125	129	101	128	128	119
1.10^{-5}	114	107	106	109	147	134	119	133	103	137	123	121
1.10^{-4}	100	114	106	107	147	134	125	135	109	146	143	133
1.10^{-3}	114	100	100	105	141	134	119	131	—	—	—	—

Versuchsserie III.

Auf den Abbau des Glykogens (Tabelle 3) ist das Paramorfan ohne jede Einwirkung, das Dilaudid dagegen führt zu einer mit der Konzentration ansteigenden Verschlechterung der Glykogenverwertung. Die wirksame Grenzkonzentration liegt annähernd bei der Verdünnung von 1.10^{-10} Dilaudid. Der Narceineinfluß auf den Glykogenabbau durch die Dehydrierung ist recht eigenartig. Bereits in den stärksten Verdünnungen tritt eine beträchtliche Hemmungswirkung des Narcein zutage, die mit ansteigender Konzentration sich auf gleicher Höhe hält. Die Umkehrwirkung, wie sie das Narcein bei der Dehydrierung der Gewebsdonatoren und der Milchsäure zeigt, läßt sich für das Glykogen nicht nachweisen.

Tabelle 3a (Glykogenzusatz)
Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Paramorfan			Dilaudid			Narcein		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Kontrollversuch	33	32	35	17	17	29	48	47	53
1.10^{-10}	32	32	35	20	17	30	63	56	58
1.10^{-9}	34	33	34	22	20	30	66	67	57
1.10^{-8}	31	32	34	22	20	31	69	69	61
1.10^{-7}	34	33	34	23	19	33	66	68	58
1.10^{-6}	34	34	32	21	20	34	65	65	58
1.10^{-5}	32	33	35	22	23	33	66	63	62
1.10^{-4}	33	33	34	22	22	30	67	66	63
1.10^{-3}	32	33	34	24	25	35	—	—	—
Organ:	Muskel								
Versuchstier:	Frosch								

Tabelle 3 b
Entfärbungszeiten: % vom Kontrollversuch.

Konzentration	Paramorfan				Dilaudid				Narcein			
	1	2	3	Mittel	1	2	3	Mittel	1	2	3	Mittel
Kontrollversuch	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1.10^{-10}	97	100	100	99	118	100	103	107	131	120	109	120
1.10^{-9}	103	103	97	101	129	118	103	117	138	143	108	130
1.10^{-8}	94	100	97	97	129	118	107	118	144	148	115	136
1.10^{-7}	103	103	97	101	135	112	114	120	138	145	109	131
1.10^{-6}	103	106	92	100	124	118	117	120	136	139	109	128
1.10^{-5}	97	103	100	100	129	135	114	126	138	134	117	130
1.10^{-4}	100	103	97	100	129	130	103	121	140	141	119	133
1.10^{-3}	97	103	97	99	141	147	121	136	—	—	—	—

Versuchsserie IV und V.

Für den Energiestoffwechsel sind neben dem Glykogen die Glukose von überragender Bedeutung. Es sei hier daran erinnert, daß der Organismus über verschiedene Möglichkeiten verfügt, Glukose abzubauen. In allen Organen entstehen dabei Hexosephosphorsäureester. Eine Ausnahme bilden Hirn, Lunge und Retina. In diesen Organen ist also für den Abbau der Glukose Phosphorsäure nicht notwendig.

Als Versuchsmaterial diente Herzmuskel einerseits und Hirn andererseits. Die Versuche sind in den Tabellen 4 und 5 wiedergegeben.

Die Versuche lassen einheitlich erkennen, daß alle untersuchten Verbindungen den Abbau der Glukose in den beiden Organtypen selbst bei den höchsten Konzentrationen gänzlich unbeeinflußt lassen. Auf die minimalen Hemmungen, wie sie beim Dilaudid zur Beobachtung kommen, möchten wir kein Gewicht legen.

Tabelle 4a (Herz, Glukosezusatz)

Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Paramorfan		Dilaudid			Narcein		
	1	2	1	2	3	1	2	3
Kontrollversuch	50	51	58	28	27	80	73	82
1.10^{-10}	51	51	51	28	27	80	74	82
1.10^{-9}	51	50	53	28	27	83	75	82
1.10^{-8}	50	51	54	29	29	83	75	83
1.10^{-7}	50	50	57	31	32	82	72	82
1.10^{-6}	53	53	60	34	33	83	73	84
1.10^{-5}	50	50	—	34	32	84	74	83
1.10^{-4}	50	51	56	33	32	83	75	84
1.10^{-3}	51	48	56	34	33	—	—	—

Organ: Herz

Versuchstier: Kaninchen Katze

Tabelle 4 b

Entfärbungszeiten: % vom Kontrollversuch.

Konzentration	Paramorfan			Dilaudid				Narcein			
	1	2	Mittel	1	2	3	Mittel	1	2	3	Mittel
Kontrollversuch	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1.10^{-10}	102	100	101	88	100	100	96	100	102	100	101
1.10^{-9}	102	98	100	91	100	100	97	104	103	100	102
1.10^{-8}	100	100	100	93	104	108	102	104	103	101	103
1.10^{-7}	100	98	99	88	111	119	109	103	99	100	101
1.10^{-6}	106	104	105	103	122	123	116	105	100	102	102
1.10^{-5}	100	98	99	—	122	119	114	105	102	101	103
1.10^{-4}	100	100	100	97	118	119	111	104	103	102	103
1.10^{-3}	102	94	98	97	122	123	114	—			

Tabelle 5a (Hirn, Glukosezusatz)
Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Paramorfan			Dilaudid		Narcein		
	1	2	3	1	2	1	2	3
Kontrollversuch	22	25	25	10	10	28	26	29
1.10^{-10}	22	25	25	10	9	26	26	29
1.10^{-9}	18	24	25	10	11	27	26	28
1.10^{-8}	22	25	25	12	11	26	26	28
1.10^{-7}	18	24	25	11	11	30	30	30
1.10^{-6}	23	25	25	12	10	29	31	29
1.10^{-5}	21	25	26	12	12	32	30	30
1.10^{-4}	22	25	25	12	11	31	31	30
1.10^{-3}	22	26	25	13	12	—	—	—
Organ:				Hirn				
Versuchstier:				Kaninchen				

Tabelle 5 b
Entfärbungszeiten: % vom Kontrollversuch.

Konzentration	Paramorfan				Dilaudid			Narcein			
	1	2	3	Mittel	1	2	Mittel	1	2	3	Mittel
Kontrollversuch	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1.10^{-10}	100	100	100	100	100	90	95	93	100	100	98
1.10^{-9}	82	96	100	91	100	110	105	96	100	96	97
1.10^{-8}	100	100	100	100	120	110	115	93	100	96	96
1.10^{-7}	82	96	100	91	110	110	110	107	115	103	108
1.10^{-6}	104	100	100	101	120	100	110	104	119	100	108
1.10^{-5}	96	100	104	100	120	120	120	114	115	103	111
1.10^{-4}	100	100	100	100	120	110	115	111	119	103	111
1.10^{-3}	100	104	100	101	130	120	125	—	—	—	—

Versuchsserie VI—VIII.

Als Fermentmaterial für die restlichen Versuchsserien diente stark mit Wasser extrahiertes Skelettmuskelgewebe vom Kaninchen. Die Versuchsbedingungen liegen hier insofern übersichtlich, als lediglich der Abbau der zugesetzten Verbindungen beobachtet wird, da andere fermentative Vorgänge wegen Mangel an Substrat nicht vor sich gehen können. Untersucht wurden der Abbau der Bernsteinsäure, Hexosediphosphorsäure und Glyzerinphosphorsäure, die in Form ihrer Natriumsalze zur Anwendung kamen. Die Hexosediphosphorsäure ist identisch mit der Harden-Young'schen Säure.

Versuchsergebnisse sind aus den Tabellen 6—8 zu entnehmen.

Aus den Tabellen geht hervor, daß die Dehydrierung der Bernsteinsäure, bei der Fumarsäure gebildet wird, den drei Giften gegenüber vollkommen unbeeinflußt bleibt. Der Abbau der beiden Phosphatester ist gegen Paramorfan und Narcein gleichfalls indifferent. Das Dilaudid dagegen verhält sich abweichend. Es schädigt den Abbau dieser beiden Verbindungen sehr beträchtlich. Auffällig ist, daß beim Glyzerinphosphat zwei Hemmungsmaxima auftreten. Das erste liegt bei einer Konzentration von 1.10^{-7} Dilaudid, das zweite bei der höchsten Konzentration.

Tabelle 6a (Bernsteinsäurezusatz)

Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Paramorfan			Dilaudid			Narcein		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Kontrollversuch	42	42	48	21	19	24	61	61	37
1.10^{-10}	42	42	48	22	21	24	61	60	39
1.10^{-9}	42	43	47	23	21	25	61	61	40
1.10^{-8}	43	43	49	22	22	28	61	61	—
1.10^{-7}	41	41	48	26	25	27	61	60	41
1.10^{-6}	42	43	48	23	22	27	61	61	41
1.10^{-5}	42	42	48	23	24	27	61	60	41
1.10^{-4}	43	43	48	22	24	28	61	61	42
1.10^{-3}	42	42	47	23	25	29	—	—	—

Organ: Muskel
Versuchstier: Kaninchen

Tabelle 6 b

Entfärbungszeiten: % vom Kontrollversuch.

Konzentration	Paramorfan				Dilaudid				Narcein			
	1	2	3	Mittel	1	2	3	Mittel	1	2	3	Mittel
Kontrollversuch	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1.10^{-10}	100	100	100	100	105	111	100	105	100	98	105	101
1.10^{-9}	100	102	100	100	109	111	104	108	100	100	108	103
1.10^{-8}	102	102	102	102	105	116	117	113	100	100	—	100
1.10^{-7}	98	98	100	99	124	132	113	123	100	98	111	103
1.10^{-6}	100	102	100	101	109	116	113	113	100	100	111	104
1.10^{-5}	100	100	100	100	109	126	113	116	100	98	110	103
1.10^{-4}	102	102	100	101	105	126	117	116	100	100	114	105
1.10^{-3}	100	100	98	99	109	132	121	121	—	—	—	—

Tabelle 7a (Hexosediphosphorsäurezusatz)

Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Paramorfan			Dilaudid			Narcein		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Kontrollversuch	49	48	55	7	7	10	45	45	37
1.10^{-10}	49	50	56	10	10	14	45	44	37
1.10^{-9}	50	50	55	10	10	11	45	45	45
1.10^{-8}	48	48	56	12	12	14	46	45	47
1.10^{-7}	49	48	55	10	12	13	43	44	46
1.10^{-6}	50	49	55	12	12	14	44	45	46
1.10^{-5}	50	48	53	15	13	13	44	45	45
1.10^{-4}	49	48	54	14	14	15	44	46	47
1.10^{-3}	49	49	54	15	14	15	—	—	—

Organ: Muskel

Versuchstier: Kaninchen

Tabelle 7 b

Entfärbungszeiten: % vom Kontrollversuch.

Konzentration	Paramorfan				Dilaudid				Narcein			
	1	2	3	Mittel	1	2	3	Mittel	1	2	3	Mittel
Kontrollversuch	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1.10^{-10}	100	104	102	102	142	142	140	141	100	100	100	99
1.10^{-9}	102	104	100	102	142	142	110	131	100	98	121	107
1.10^{-8}	98	100	102	100	171	171	140	161	102	100	127	110
1.10^{-7}	100	100	100	100	143	171	130	148	96	100	124	106
1.10^{-6}	102	102	100	101	171	171	140	161	98	98	124	107
1.10^{-5}	102	100	97	100	214	186	130	143	98	100	121	106
1.10^{-4}	100	100	98	99	200	200	150	183	98	100	224	108
1.10^{-3}	100	102	98	100	214	200	150	188	—	—	—	—

Tabelle 8a (Glyzerinphosphorsäurezusatz)
Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Paramorfan			Dilaudid			Narcein		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Kontrollversuch	19	19	19	10	10	21	31	30	29
1.10^{-10}	19	19	19	11	12	24	28	31	30
1.10^{-9}	20	19	20	12	12	24	31	33	29
1.10^{-8}	20	20	20	12	12	23	33	33	29
1.10^{-7}	20	20	20	13	21	28	31	31	29
1.10^{-6}	20	20	19	17	16	24	31	31	29
1.10^{-5}	19	20	19	17	16	25	31	31	29
1.10^{-4}	20	21	20	23	23	28	32	33	30
1.10^{-3}	21	21	20	23	22	28	—	—	—

Organ: Muskel
Versuchstier: Kaninchen

Tabelle 8 b
Entfärbungszeiten: % vom Kontrollversuch.

Konzentration	Paramorfan				Dilaudid				Narcein			
	1	2	3	Mittel	1	2	3	Mittel	1	2	3	Mittel
Kontrollversuch	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1.10^{-10}	100	100	100	100	110	120	114	115	90	100	100	100
1.10^{-9}	105	100	105	103	120	120	114	118	100	100	100	100
1.10^{-8}	105	105	105	105	120	120	110	117	106	100	100	100
1.10^{-7}	105	105	105	105	230	210	134	191	100	100	100	100
1.10^{-6}	105	105	100	103	170	160	110	147	100	100	100	100
1.10^{-5}	100	105	100	102	170	160	119	150	100	100	100	100
1.10^{-4}	105	110	105	107	230	230	134	198	103	110	100	104
1.10^{-3}	110	110	105	108	230	222	134	199	—	—	—	—

Zusammenfassung.

Paramorfan, Dilaudid und Narcein haben auf den Abbau der Bernsteinsäure und der Glukose, gemessen an der Methylenblauentfärbung, keinen Einfluß, desgleichen das Paramorfan und Narcein auf den Abbau der Hexosediphosphorsäure und Glyzerinphosphorsäure, ferner das Paramorfan auf die Dehydrierung der Milchsäure und den Glykogenabbau. Umkehrwirkungen von kleinen und großen Gaben im Sinne der Arndt-Schulz'schen Regel lassen sich beim Narcein bei der Dehydrierung der Milchsäure und der Summen der Gewebsdonatoren nachweisen. Im Uebrigen werden alle fermentativen Vorgänge mit Ausnahme der oben besprochenen durch die Alkaloide mit ansteigender Konzentration herabgesetzt.

Uebersicht über die Wirkungsweise der Opiumalkaloide auf die Dehydrierungsvorgänge.

Im Folgenden soll die Wirkungsweise der Opiumalkaloide auf die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe im Zusammenhang besprochen werden. In den Tabellen 9—16 sind die Durchschnittswerte für die Entfärbungszeiten in % vom Kontrollversuch übersichtlich zusammengestellt. Die Werte für das Morphin und Codein sind der Arbeit von Osenberg von Thebain, Narcotin und Paracodin der von Lenzen und die von Apomorphin und Papaverin der von Pennekamp entnommen.

Aus den Uebersichtstabellen ergibt sich eindeutig, daß jedes Alkaloid ein streng spezifisches Wirkungsbild zeigt. Geringe Abweichungen der chemischen Konstitution bewirken starke Verschiebungen in der Stoffwechselwirksamkeit. Besonders deutlich zeigt sich dieses Verhalten beim Vergleich des Morphins mit dem Dihydromorphin, dem Paramorfan. Der starke Einfluß des Morphins auf die Dehydrierungsvorgänge ist durch die Reduktion des Morphinmoleküls verloren gegangen. Das Paramorfan läßt alle untersuchten Dehydrierungsvorgänge unbeeinflußt. Eine Ausnahme macht lediglich das Dehydrierungsvermögen des Skelettmuskels ohne jeden Zusatz.

Im großen und ganzen überwiegen bei den Opiumalkaloiden, falls Einwirkungen feststellbar sind, die hemmenden Einflüsse auf die Dehydrierung. In einer Reihe von Fällen kommen aber auch starke Beschleunigungen der Dehydrierungsvorgänge zur Beobachtung. Jedes Fermentsystem zeigt seine besondere Ansprechbarkeit auf die Gifte. So kann durch ein und dasselbe Alkaloid die Dehydrierung der einen Verbindung stark angeregt, der anderen dagegen stark herabgesetzt sein. In der Wirkungsstärke der einzelnen Alkaloide bestehen ganz enorme Unterschiede für die einzelnen fermentativen Vorgänge. Das Maximum der Wirkung im fördernden oder hemmenden Sinne auf den Abbau bestimmter Nährstoffe wird einmal durch das eine, ein anderes Mal durch ein anderes Alkaloid hervorgerufen.

Das Dehydrierungsvermögen des frischen Skelettmuskels ohne weiteren Zusatz von frischen Nährstoffen sinkt bei allen Alkaloiden mit der Konzentration der Gifte mehr oder weniger stark ab. Das Narcotin, Apomorphin und Thebain sind den anderen Alkaloiden gegenüber an Toxizität überlegen. Fast unwirksam ist lediglich das Narcein. Allen Opiumalkaloiden gegenüber grundsätzlich verschieden wirkt das Morphin. Es beschleunigt in höheren Konzentrationen das Dehydrierungsvermögen des Skelettmuskels und hemmt es in starken Verdünnungen.

Tabelle 9. Muskel: ohne Zusatz.

Entfärbungszeiten: % vom Kontrollversuch.

	1.10^{-10}	1.10^{-9}	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Morphin	121	115	112	104	98	92	85	80
Methylmorphin	111	118	132	137	140	160	188	208
Thebain	100	108	116	128	143	166	195	235
Narcotin	106	120	133	150	166	179	202	232
Narcein	99	93	97	101	104	107	108	—
Papaverin	101	105	111	113	113	127	143	164
Apomorphin	133	92	98	171	173	193	203	249
Paramorfan	107	108	119	127	140	140	149	153
Paracodin	97	103	108	113	120	127	143	159
Dilaudid	127	125	123	128	136	145	145	148

Fügt man dem Skelettmuskel Milchsäure hinzu, verbessert also ihre Abbaubedingungen durch Erhöhung der Konzentration, so wird das Wirkungsschema der Alkaloide in wesentlichen Punkten verschoben. In besonders anschaulicher Weise ist das für das Morphin, Thebain und Paramorfan der Fall. Die Wirkungskurve des Morphins ist durch Laktatzusatz in genau umgekehrter Richtung verschoben. Die Dehydrierung der Milchsäure wird mit zunehmender Morphinkonzentration verschlechtert, das Dehydrierungsvermögen des Skelettmuskels ohne Laktatzusatz verbessert. Paramorfan läßt den Abbau der Milchsäure ganz unbeeinflußt. Bemerkenswert ist, daß das Codein und Thebain in stärkeren Verdünnungen die Dehydrierung der Milchsäure anregen und sie erst in höheren Konzentrationen verschlechtern. Das Thebain ist bei stärkerer Dosierung eines der giftigsten Opiumalkaloide für die Summe der Dehydrierungen im Skelettmuskel, für den Laktatabbau dagegen neben dem

Paramorfan das ungiftigste. Am stärksten toxisch sind das Narcotin und Papaverin. Auf die Dehydrierung im Muskel ist das Papaverin nur mittelstark wirksam.

Der Abbau des Glykogens im Skelettmuskel, bzw. die Dehydrierung der aus dem Glykogen entstandenen Spaltprodukte wird durch alle Alkaloide mit Ausnahme des Paramorfans herabgesetzt. Das Codein, Papaverin und Apomorphin sind den übrigen Verbindungen gegenüber an Wirksamkeit weit überlegen. Die Giftwirkung zeigt sich bereits in stärksten Verdünnungen. Relativ ungiftig ist vor allem das Thebain.

Tabelle 10. Laktatzusatz. (Muskel)

Entfärbungszeiten: % vom Kontrollversuch.

	1.10^{-10}	1.10^{-9}	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Morphin	108	112	118	124	131	151	162	176
Methylmorphin	92	89	76	78	91	108	130	151
Thebain	88	82	76	84	96	102	109	112
Narcotin	115	129	146	160	183	212	237	269
Narcein	94	95	101	105	119	121	133	—
Papaverin	113	122	135	143	153	179	216	275
Apomorphin	124	153	132	133	143	103	148	217
Paramorfan	104	100	104	104	104	109	107	105
Paracodin	111	103	98	91	102	110	128	140
Dilaudid	116	121	117	112	129	133	135	131

Von besonderer Bedeutung ist das Verhalten der Gifte auf den Abbau der Glukose im Herzen, da sie die Hauptenergiequelle für die Herztätigkeit ist. Stark toxisch sind hier lediglich das Thebain und Apomorphin. Narcein und Paramorfan sind ohne jede Einwirkung. Besonders auffällig ist die Tatsache, daß eine Reihe von Alkaloiden den Abbau der Glukose beschleunigen. Eine enorme Verbesserung des Glukoseabbaus bis zu 200 % finden wir unter der Codeinwirkung, die der Konzentration parallel läuft, während sie beim Morphin bei mittleren Konzentrationen aufhört. Der Nachweis, daß die einzelnen Fermentsysteme auf Gifte ihre streng spezifische Empfindlichkeit besitzen, läßt sich durch zahlreiche Beispiele belegen. Man vergleiche die Einwirkung des Codeins und Papaverins auf den Abbau der Milchsäure, des Glykogens und der Glukose miteinander. Daß geringe Abänderungen der chemischen Konstitution wie Einführung von zwei Wasserstoffatomen in das Codeinmolekül, wie es im Paracodin der Fall ist, das Wirkungsbild genau umkehrt, zeigt sich besonders eindrucksvoll beim

Vergleich der Codein und Paracodinwirkung. Der Glukoseabbau durch Herzmuskel wird durch das Codein mit ansteigender Konzentration beschleunigt, das Paracodin dagegen gehemmt.

Tabelle 11. Glykogenzusatz. (Muskel)

Entfärbungszeiten: % vom Kontrollversuch.

	1.10^{-10}	1.10^{-9}	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Morphin	101	106	115	125	134	140	150	157
Methylmorphin	102	114	124	136	153	166	181	212
Thebain	120	109	100	107	109	112	121	131
Narcotin	98	106	112	115	121	134	141	161
Narcein	120	130	136	131	128	130	133	—
Papaverin	127	132	147	159	174	196	221	236
Apomorphin	132	95	115	152	129	158	185	223
Paramorfan	99	101	97	101	100	100	100	99
Paracodin	97	103	109	118	121	126	137	151
Dilaudid	107	117	118	120	120	126	121	136

Tabelle 12. Glukosezusatz, Herz.

Entfärbungszeiten: % vom Kontrollversuch.

	1.10^{-10}	1.10^{-9}	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Morphin	102	98	84	80	79	90	100	112
Methylmorphin	108	96	83	67	54	45	40	36
Thebain	93	107	119	137	148	166	190	208
Narcotin	95	104	112	115	126	136	147	168
Narcein	101	102	103	101	102	103	103	—
Papaverin	88	91	92	91	91	91	88	94
Apomorphin	107	135	165	204	230	116	168	222
Paramorfan	101	100	100	99	105	99	100	98
Paracodin	103	108	113	116	121	128	139	157
Dilaudid	96	97	102	109	116	114	111	114

Eine Gegenüberstellung der Giftwirkung der Alkaloide auf den Glukoseabbau im Herzmuskel einerseits und Hirngewebe andererseits gibt uns eine Versuchsmethode an die Hand, mit der wir entscheiden können, ob der Abbaumechanismus für eine Substanz in verschiedenen Organen über die gleichen Zwischenstufen verläuft oder nicht. Wir wissen, daß beim Glukoseabbau durch Herzmuskel intermediär Hexosephosphorsäureester gebildet werden, nicht aber bei der Glukosespaltung durch Hirngewebe. Um für ein Organ den ersten oder zweiten Abbauweg der Glukose festzustellen, könnte man die Codeinwirkung heranziehen. Das Codein führt mit ansteigender Konzentra-

tion beim Glukoseabbau durch Herzmuskel zu einer enormen Steigerung des Dehydrierungsvermögens, durch Hirngewebe dagegen zu einer sehr starken Hemmung. Die übrigen Alkaloide wirken auf die Dehydrierung der Glukose durch diese beiden Organtypen qualitativ in gleicher Weise ein, quantitativ bestehen allerdings wesentliche Unterschiede.

Tabelle 13. Glukosezusatz, Hirn.

Entfärbungszeiten: % vom Kontrollversuch.

	1.10^{-10}	1.10^{-9}	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Morphin	102	98	86	84	90	97	104	112
Methylmarphin	103	106	94	100	129	164	185	217
Thebain	106	113	119	125	133	149	154	168
Narcotin	99	101	106	112	118	126	135	145
Narcein	98	97	96	108	108	111	111	—
Papaverin	102	103	104	102	102	102	99	99
Apomorphin	95	102	105	106	106	107	128	157
Paramorfan	102	91	100	91	101	100	100	101
Paracodin	95	109	121	127	138	149	164	184
Dilaudid	—	105	115	110	110	120	110	120

Tabelle 14. Bernsteinsäurezusatz. (Muskel)

Entfärbungszeiten: % vom Kontrollversuch.

	1.10^{-10}	1.10^{-9}	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Morphin	99	99	99	99	99	94	88	82
Methylmorphin	102	102	102	102	102	102	102	107
Thebain	100	100	100	100	100	100	100	100
Narcotin	100	100	100	100	100	100	100	100
Narcein	101	103	100	103	104	103	105	—
Papaverin	96	99	100	101	101	101	102	107
Apomorphin	98	104	99	102	107	125	138	158
Paramorfan	100	106	102	99	101	100	101	99
Paracodin	100	100	100	100	100	100	100	100
Dilaudid	105	108	113	123	113	116	116	121

Fast unempfindlich ist die Dehydrierung der Bernsteinsäure den Opiumalkaloiden gegenüber. Eine Ausnahme bildet lediglich das Apomorphin in höheren Konzentrationen.

Auf den Abbau der Hexosediphosphorsäure wirken alle Alkaloide in grundsätzlich verschiedener Weise ein. Vollkommen unwirksam sind lediglich das Narcein und Paramorfan. Das Morphin, Narcotin und Paracodin beschleunigen in starken

Verdünnungen den Abbau der Hexosediphosphorsäure. Mittlere Konzentrationen von Morphin fördern ebenfalls, von Paracodin sind wirkungslos, während die von Narcotin bereits erheblich die Dehydrierung herabsetzen. In sehr starken Konzentrationen ist das Morphin nahezu wirkungslos, das Paracodin hemmt dagegen mittelstark und das Narcotin sehr stark. Man sieht hieraus, daß der Verlauf der Wirkungskurven bei diesen drei Alkaloiden gänzlich verschieden voneinander ist. Die weitaus stärkste Giftwirkung auf den Abbau von Hexosediphosphat entfaltet das Apomorphin, es folgt das Thebain und Methylmorphin. Der Verlauf der Wirkungskurve bei Codein weicht grundsätzlich von dem aller übrigen Alkaloide ab. Er kann in etwa nur mit dem Verlauf der Papaverinkurve verglichen werden. Bereits bei den stärksten Verdünnungen finden wir beim Codein eine starke Verzögerung der Methylenblauentfärbungszeiten, die mit ansteigender Konzentration geringer wird und über einen Indifferenzpunkt hinaus in geringe Förderung umschlägt. Mit zunehmender Konzentration geht dann die Förderung schnell in eine enorme Hemmung über. Beim Papaverin haben wir bereits bei der stärksten Verdünnung das Maximum der Verzögerungswirkung vor uns, die in hohen Konzentrationen verschwunden ist und sogar einer Förderung mäßigen Grades Platz gemacht hat. Am Beispiel der Hexosediphosphorsäure konnte gezeigt werden, daß die einzelnen Opiumalkaloide ihre streng spezifische Stoffwechselwirkung besitzen.

Tabelle 15. Hexosediphosphorsäurezusatz, Muskel.

Entfärbungszeiten: % vom Kontrollversuch.

	1.10^{-10}	1.10^{-9}	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Morphin	97	92	85	89	77	97	102	111
Methylmorphin	122	111	101	96	128	161	192	219
Thebain	105	113	133	162	183	187	230	265
Narcotin	93	98	108	121	134	147	165	196
Narcein	99	107	110	106	107	106	108	—
Papaverin	140	124	119	114	109	101	102	96
Apomorphin	111	119	142	165	230	250	315	371
Paramorfan	102	102	100	100	101	100	99	100
Paracodin	100	95	87	100	111	120	130	146
Dilaudid	141	131	161	148	161	143	183	188

Tabelle 16. Muskel: Glyzerinphosphorsäurezusatz.

Entfärbungszeiten: % vom Kontrollversuch.

	1.10^{-10}	1.10^{-9}	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Morphin	89	97	108	119	129	146	167	184
Methylmorphin	120	107	111	132	159	214	258	292
Thebain	80	90	102	111	123	133	147	165
Narcotin	104	109	119	126	135	146	158	176
Narcein	101	103	105	101	101	101	102	—
Papaverin	112	97	83	76	76	88	100	112
Apomorphin	86	91	109	113	114	127	112	101
Paramorfan	100	103	105	105	103	107	107	108
Paracodin	102	92	90	99	107	120	135	150
Dilaudid	115	118	117	191	147	150	198	129

Das Verhalten des Abbaus der Glyzerinphosphorsäure unter dem Einfluß der Opiumalkaloide entspricht für eine Reihe von Alkaloiden der Wirkung auf den Abbau der Hexosediphosphorsäure. Das trifft für das Morphin, Codein, Thebain, Narcotin, Paracodin und Dilaudid zu. Beim Codein haben wir bei mittleren Konzentrationen ein Minimum der Einwirkung, beim Papaverein ein Maximum der Hemmung bei der stärksten Verdünnung. Die Hemmung durch Papaverin läßt für beide Phosphorsäureester mit der Konzentration nach, schlägt aber nur beim Glyzerinphosphat in einer starken Förderung mit einem Maximum bei mittleren Konzentrationen um. Höhere Konzentrationen wirken leicht verschlechternd. Stark unterschiedlich ist das Verhalten des Abbaus der beiden Ester dem Apomorphin gegenüber, das für die Dehydrierung der Spaltungsprodukte der Hexosediphosphorsäure ein ungeheures Gift ist, nicht aber für die Dehydrierung der Glyzerinphosphorsäure. Die höchste Konzentration von Apomorphin setzt die Dehydrierung der Hexosediphosphorsäure auf ungefähr ein Viertel herab, läßt dagegen die Dehydrierung der Glyzerinphosphorsäure unbeeinflußt. In starken, bezw. mittleren Verdünnungen regen das Thebain, Papaverin und Apomorphin den Abbau der Glyzerinphosphorsäure, nicht aber den der Hexosediphosphorsäure, an. Man ersieht aus den angeführten Beispielen, daß die einzelnen fermentativen Vorgänge den einzelnen Giften gegenüber eine stark voneinander verschiedene Giftempfindlichkeit aufweisen.

Lebenslauf.

Am 24. 12. 1909 wurde ich Anton, Wilhelm Natrup als Sohn des Gerichtskassenvollziehers Josef Natrup zu Münster i. Westf. geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule kam ich auf die Konrad-Schlaun-Oberrealschule zu Münster, wo ich Ostern 1930 das Reifezeugnis erhielt. Ich studierte Zahnheilkunde in Münster und bestand im Herbst 1931 die zahnärztliche Vorprüfung und im November 1933 das zahnärztliche Staatsexamen.